

DIALYSIS SOLUTION, PROCESS AND DEVICE FOR APPLYING A DIALYSIS TREATMENT

5 The invention relates to a novel dialysis solution for use in hemodiafiltration treatment and relates in particular to a calcium-free, citrate-containing dialysis solution which is employed after sterilization by filtration also as replacement solution, to concentrates for the preparation thereof and to an apparatus for the use thereof. The invention further relates to a novel method using the dialysis solution.

10 A critical problem in hemodialysis treatment is still the need for anticoagulation. The anticoagulant substances employed to date, such as unfractionated heparin, low molecular weight heparin or else, more recently, synthetically prepared hirudin always exert effects on the coagulation situation in the human body when they are used. The risk of bleeding due to all these methods is, despite many efforts, still not 15 as yet satisfactorily solved.

For local anticoagulation in the extracorporeal circulation, trisodium citrate is employed according to a publication by Pinnick et al. (New England Journal of Medicine 308 (1983), 258-263). Use of this method is, however, experimental 20 because the technical requirements for routine use are not yet available. Although the method has proved to be advantageous in the sense that no effects on the patient's general coagulation situation occur, it has been unable to establish itself as routine method because of the lack of appropriately prepared solutions.

25 DE 41 14 908.4 A1 describes a dialysis solution whose substantial advantage is that citrate ions are supplied to the blood by means of diffusion across the membrane of the filter from a citrate-containing dialysis solution. However, this method is disadvantageous in that the anticoagulation does not occur until the dialysis filter is reached, and there is no anticoagulation as yet in the section of tubing between the 30 needle for removing the blood (so-called "arterial needle") and the entry into the filter. This procedure also has the disadvantage that in some cases undesirably high citrate concentrations are necessary for effective anticoagulation in the extra-corporeal system.

35 The present invention is therefore based on the object of eliminating the disadvantages described above of previous methods.

This object is achieved by a dialysis solution which has a reduced content of

bicarbonate and is added to the blood before entry into the dialysis filter unit.

According to one embodiment, the invention relates to a dialysis solution for use in dialysis treatment with artificial kidneys, which is substantially calcium- and

5 magnesium-free and comprises citrate ions and sodium ions, where the amount of bicarbonate in the solution does not exceed 32 mmol/l.

According to a further embodiment, a method is provided for extracorporeal treatment of a blood sample in which the dialysis solution of the invention is added in

10 physiologically tolerated amounts to the blood sample before it reaches the dialysis filter.

According to yet a further embodiment, the present invention relates to an apparatus for carrying out the method, in which the lines for supplying blood and dialysis

15 solution to the dialysis cell are connected in such a way that the dialysis solution is supplied to the blood before it reaches the dialysis cell.

The appended figure shows a diagrammatic representation of the mode of operation of the method of the invention. Blood is supplied via line (1) to the dialysis filter (2)

20 and, after treatment in the filter (4), returns via line (3) to the starting point. The flow of the blood is controlled by a pumping apparatus (5). The dialysis solution (13) of the invention passes through the supplying line (6) to the dialysis filter (2) and leaves

the filter again through the outgoing line (7). Part of the dialysis solution is removed by means of line (8) from the supplying line (6) and added to line (1) upstream of the

25 filter unit (2). The amount of diverted dialysis solution can be controlled by a pumping apparatus (9). Ca and Mg ions are added through line (10) to the blood flowing back

to the starting point, and their flow rate can be controlled by a pumping apparatus (12).

30 The amount of citrate present in the solution of the invention is between about 1-15 mmol/l, preferably between about 5 to 13 mmol/l. The amount of citrate ions is most preferably 6 mmol/l.

The amount of sodium ions is generally between 130 and 165 mmol/l, with

35 preference for an amount of 133-145 mmol/l. The amount of sodium ions which has proved to be most suitable is 138 mmol/l.

The amount of bicarbonate present in the dialysis solution of the invention must not according to the invention exceed 32 mmol because, otherwise, metabolic alkalosis

is to be expected.

5 The pH of the solution to be employed is usually in the physiological range, and a weakly acidic range in the range 4.8-7.5 has proved to be expedient. A range of 6.5-7.1 is preferred, and a pH of 6.8 is most preferred.

10 The pH of the solutions can be adjusted appropriately by a person skilled in the art on the basis of his common general knowledge and taking account of the particular patient's data. For adjusting the pH it has proved expedient to combine trisodium tricitrate and citric acid appropriately so that, for example, 1 mmol/l of citric acid is 15 added for a concentration of 5 mmol/l trisodium citrate.

20 The osmolarity of the dilution employed is not especially restricted, provided that it is physiologically tolerated. The osmolarity is preferably in the range of about 260 mOsm/l-330 mOsm/l, and can be adjusted by the treating physician where appropriate for the requirements of the respective patient. The preferred osmolarity is between 280-300 mOsm/l. The osmolarity is preferably adjusted by glucose, but other agents known in the prior art, such as, for example, amino acids, can also be used. Glucose is particularly suitable because its metabolic degradability is good and 25 it is moreover cost-effective. In addition, the effect on the respective patient can easily be determined by blood glucose measurements.

25 The dialysis solution of the invention may moreover be in the form of a concentrate in order, for example, to facilitate transport and can if required be diluted with an appropriate solution directly at the equipment.

30 It is moreover possible to adjust directly at the apparatus, by the dilution chosen in each case, the concentration required for the patient to be treated in each case, the pH, and the respective osmolarity of the solution employed.

35 It has now emerged that the tendency of blood to coagulate due to haemoconcentration in the filter and due to the large surface area of the filter can be successfully countered on the one hand through the suspending of the blood before reaching the filter unit and simultaneously by supplying increasing amounts of citrate in the filter. It additionally emerges that an increased convective transport of matter takes place in the filter, surprisingly, by comparison with conventional hemodialysis, resulting in an improved purifying effect for larger molecules.

It is moreover possible to use smaller amounts of citrate. This is advantageous

especially for patients in whom citrate metabolism is impaired because of a liver disease, so that their metabolic capacity for citrate need not be exceeded by choosing extremely small amounts of citrate in the dialysis solution.

5 The small amounts of citrate also lead to there being no further adverse effect on the acid-base balance, which is already disturbed in a dialysis patient. On the contrary, an advantageous buffering of the impaired acid-base equilibrium of the blood of a dialysis patient is brought about by the combination of citrate with the stated small amounts of bicarbonate.

10 The solution according to the invention has additionally made it possible to dispense entirely with the use of acetate in the dialysis solution, it having been necessary to employ acetate in a concentration of 3 mmol/l in bicarbonate dialysis. The acetic acid can be replaced in the method of the invention by citric acid, which is taken up in the

15 patient's circulation without the problems, associated with acetate, of the disadvantageous effect on the stability of the patient's circulation.

20 Filters which can be employed for the dialysis are all filters known in the prior art, and the filter which is most expedient for the particular use can be chosen by taking account of the respective patient's data.

The invention is now explained in more detail below.

25 Part of the citrate-containing, calcium- and magnesium-free solution with reduced sodium bicarbonate content is removed from the dialysis circulation by a pump and, where appropriate after sterilization by filtration, supplied to the blood even before the filter is reached. A preferred mixing ratio is achieved by the blood flow being about five times higher than the flow of supplied citrate-containing solution (consequently, when the blood flow is 250 ml/min, 50 ml/min of citrate-containing

30 solution are pumped into the blood). The method can be carried out by employing commercially available equipment supplied by Fresenius Medical Care (MTS 4008 Mono) with some modifications. The pumps present in the equipment are employed in such a way, through a modification of the control software, that the solutions of the invention can be supplied by means of pumps.

35 In the current state of dialysis technology, it comprises by definition a haemo-diafiltration with on-line preparation of a sterile, calcium- and magnesium-free, citrate-containing dialysis solution which is employed as replacement solution in the predilution technique. Because the dialysis solution is calcium- and magnesium-free,

it is necessary, for achieving an appropriate salt balance, to give a calcium chloride and magnesium chloride mixture by pump directly via the connecting needle leading back to the patient. A basic description of the method is to be found in DE-A 41 14 908, which is included herein by reference.

5

The ratio of the citrate ion concentration and the sodium ion concentration in the dialysis solution of the invention is preferably between 1:160 and 1:9 (= 15:130).

10 Dialysis centres will normally be supplied not with dialysis solution but with concentrates which are diluted with reverse-osmosis water in the dialysis machine for use on the patient. According to a preferred embodiment of the invention, two concentrates are employed, one containing, as so-called basic concentrate, the sodium cation and the two anions bicarbonate and trivalent citrate as soluble salts. The ratio between citrate and sodium ion concentrations in this case is as stated 15 above. The second concentrate (individual concentrate) comprises besides sodium chloride where appropriate potassium chloride in a variable amount, and 1 mmol/l citric acid and, where appropriate, 2 g/l glucose monohydrate, in order to raise the osmolarity.

20 The basic concentrate comprises the essential components of the solution of the invention and the individual concentrate makes it possible to adapt to different conditions of use when the potassium levels in the respective patient are elevated/reduced.

25 A basic concentrate or individual concentrate which is cited as example comprises the following constituents:

Basic concentrate:

|    |   |          |
|----|---|----------|
| 30 | Sodium bicarbonate                            | 28.04 g, |
|    | Trisodium citrate $\times$ 2 H <sub>2</sub> O | 23.16 g  |
|    | Sodium chloride                               | 74.51 g  |
|    | Water   | 956 ml.  |

Individual concentrate:

|    |                         |          |
|----|-------------------------|----------|
| 35 | Sodium chloride         | 131.49 g |
|    | Potassium chloride      | 22.37 g  |
|    | Citric acid monohydrate | 23.64 g  |
|    | Glucose monohydrate     | 330.0 g  |
|    | WFI                     | 708 ml   |

|                                      |                |
|--------------------------------------|----------------|
| pH of the dilution (1 + 149)         | 3.35           |
| Osmolarity of the dilution (1 + 149) | 45.85 mOsmol/l |

5 On use of a calcium- and magnesium-free dialysis solution, a citrate concentration in the blood of 4 mmol/l is generally sufficient to achieve effective anticoagulation. For this reason, 6 mmol of the citrate anion are added to the final dialysis bath, with 5 mmol/l being derived from trisodium citrate (basic concentrate) and 1 mmol/l from citric acid (individual concentrate). The citric acid replaces the acetic acid which is  
10 typically added in bicarbonate dialysis.

The basic concentrate for the citrate dialysis, which comprises sodium bicarbonate and trisodium citrate, is diluted for use in the machine, preferably in the ratio 1:15. The second glucose and citric acid-containing individual concentrate described is  
15 diluted for use in the ratio 1:150. This dilution takes place in the machine, and then the diluted concentrates are mixed and represent the dialysis solution described in Claim 1.

20 The mode of action of the method of the invention is now explained in more detail with reference to the drawing.

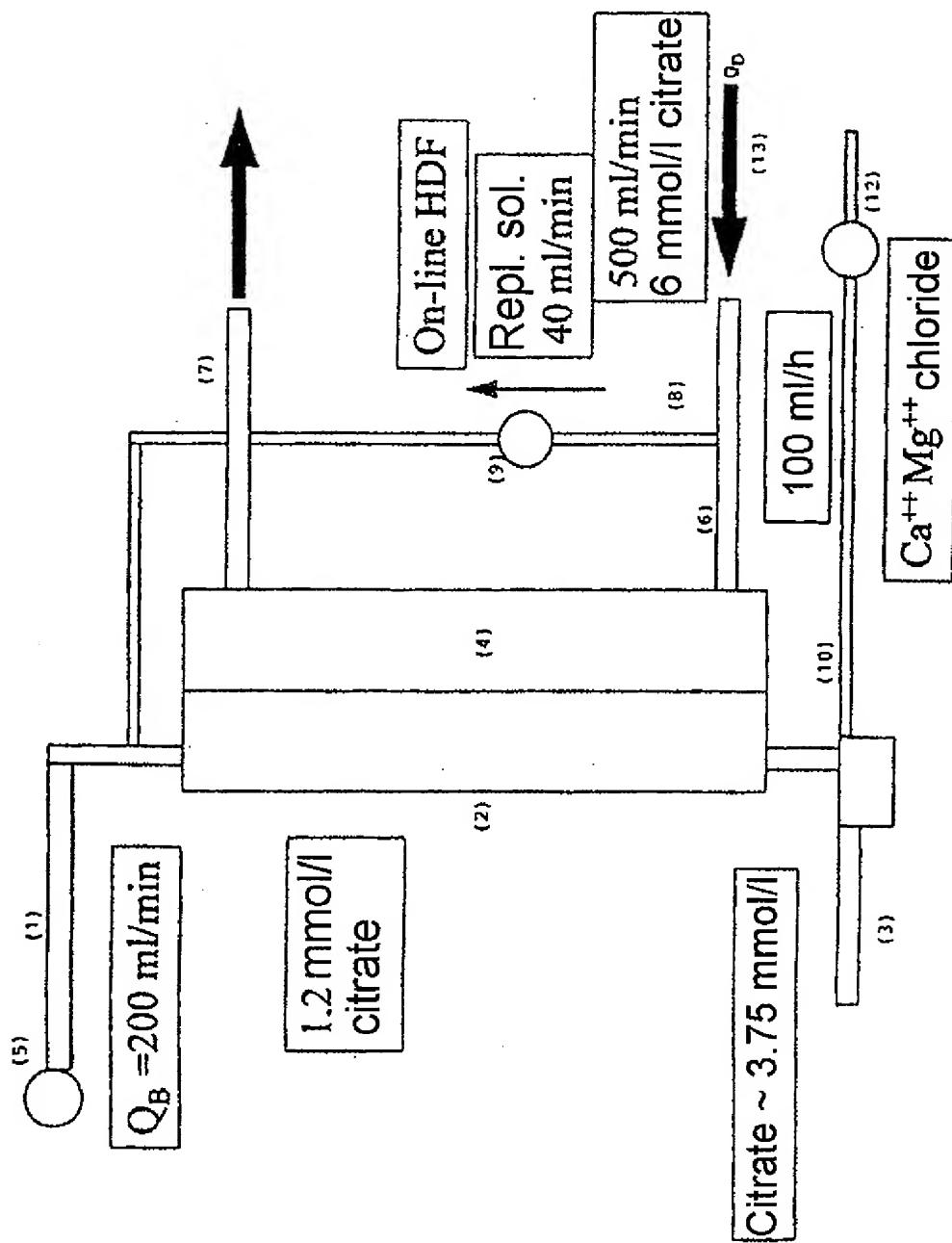
The dialysis solution (13) prepared from basic concentrate and individual concentrate is pumped at a flow rate of 500 ml/min countercurrently to the blood into the dialysis filter. Before reaching the dialysis filter, typically 40 to 50 ml/min of the  
25 dialysis solution (13) are diverted by means of a further pump (9) and are supplied, after a sterilization by filtration through a further filter (not shown), to the so-called arterial blood tubing. The blood flow is typically 200 to 250 ml/min, so that a citrate concentration of 1.2 mmol/l in the blood flowing into the filter unit is achieved with the aforesaid setting in the ratio of about 5:1. Subsequently, the citrate content of the  
30 blood increases through diffusion out of the citrate-containing dialysis solution to about 4 mmol/l, with which the blood eventually leaves the filter. This concentration, and the lack of calcium and magnesium in the dialysis bath, completely prevents blood coagulation in the filter and the downstream sections of tubing. To compensate for loss of calcium and magnesium in the dialysis filter, a calcium/magnesium  
35 solution is added in the bypass via the venous needle which has been inserted. The flow rate of this solution is about 100 ml/h and is brought about by the pump (12). Coagulation is directly normalized again by the addition of calcium to the venous blood.

It is possible by programmed control to achieve the situation where it is possible only for all pumps to operate simultaneously, i.e. when the blood pump is running there must be both provision of ready-mixed dialysate and pumping of replacement solution into the blood tubing. It is additionally possible to convey calcium 5 chloride/magnesium chloride solution simultaneously into the venous needle. If a pump stops, the other pumps must also be inactivated. The ratio of blood flow to replacement solution flow is typically fixed at a predetermined value, preferably 5:1, and the fluid balancing is automatically achieved by the balancing chamber system present in the machine. With a typical treatment time of 4 to 5 hours, account must 10 also be taken of an additional 400 to 500 ml of ultrafiltration because of the supply of calcium chloride and magnesium chloride.

Claims

1. A dialysis solution for dialysis treatment with artificial kidneys, which is substantially calcium- and magnesium-free and comprises between about 5 1-15 mmol/l citrate and 130-165 mmol/l sodium ions, characterized in that the amount of bicarbonate is 0-32 mmol/l.
2. The dialysis solution as claimed in claim 1, characterized in that the dialysis solution comprises at most a maximum of about 0.2 mmol/l calcium.
- 10 3. The dialysis solution as claimed in claim 1 or 2, characterized in that the dialysis solution comprises about 6 mmol/l citrate.
4. The dialysis solution as claimed in any of the preceding claims, characterized 15 in that the amount of bicarbonate ions is 20 mmol/l.
5. A concentrate for preparing a dialysis solution as claimed in any of the preceding claims, characterized in that the ratio of the citrate content to the sodium content is between about 1:160 and 1:9.
- 20 6. A method for the extracorporeal purification of blood, characterized in that a dialysis solution as claimed in any of the preceding claims is added to the blood before it reaches the dialysis membrane.
- 25 7. The method as claimed in claim 7, characterized in that the amount of dialysis solution supplied to the blood is 20-100 ml of dialysis solution/200 ml of blood/min.
8. The method as claimed in claim 8, characterized in that the amount of dialysis solution supplied to the blood is 40 ml of dialysis solution/200 ml of blood/min.
- 30 9. An apparatus for dialysis treatment with artificial kidneys having a dialysis cell, a delivery pump for the patient's blood and having a delivery pump for the dialysis solution, supplying lines for blood and dialysis solution to the dialysis cell and effluent lines for blood and dialysis solution from the dialysis solution, characterized in that 35 the supplying lines for blood and dialysis solution to the dialysis cell are connected in such a way that the dialysis solution is supplied to the blood before it reaches the dialysis cell.

10. The apparatus as claimed in claim 9, characterized in that a metering pump is disposed on the line for recycling the blood downstream of the dialysis cell, which pump supplies Ca and Mg ions to the patient's blood from a storage container.
- 5 11. The apparatus as claimed in either of claims 9 and 10, characterized in that the supplying or effluent lines of the dialysis cell have delivery or metering pumps which are connected together so that they can operate only simultaneously.
- 10 12. The apparatus as claimed in any of claims 9 to 11, which additionally comprises a stoppage alarm indicator.



PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

D5

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation 6 :<br><br>A61M 1/16, 1/14   |  | A1   | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/29151<br><br>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. Juli 1998 (09.07.98) |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/07319</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 30. Dezember 1997 (30.12.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 54 746.6 30. Dezember 1996 (30.12.96) DE</p> <p>(71)/(72) Anmelder und Erfinder: SODEMANN, Klaus [DE/DE]; Schillerstrasse 6-8, D-77933 Lahr (DE).</p> <p>(74) Anwalt: SCHMIDT-EVERS, Jürgen; Mitscherlich &amp; Partner, Sonnenstrasse 33, D-80331 München (DE).</p>   |  | <p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b><br/><i>Mit internationalem Recherchenbericht.<br/>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> |  |
| <p>(54) Titel: DIALYSIS SOLUTION, PROCESS AND DEVICE FOR APPLYING A DIALYSIS TREATMENT</p> <p>(54) Bezeichnung: DIALYSELÖSUNG UND VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG EINER DIALYSE-BEHANDLUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A new Ca- and Mg-free dialysis solution contains citrate as anticoagulant and has a sodium hydrogen carbonate content which does not exceed 32 mmoles/l. During dialysis, part of the dialysis solution is added to the blood before it enters the dialysis cell. A device in which the tube coming from the patient and the tube for supplying dialysis solution to the dialysis cell are united enables implementing the process.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung beschreibt eine neue Ca- und Mg-freie Dialyselösung, die zur Gerinnungshemmung Citrat enthält, und bei der der Gehalt an Natriumhydrogencarbonat 32 mMol/l nicht übersteigt. Ein Teil der Dialyselösung wird bei Durchführung der Dialyse dem Blut vor Eintritt in die Dialysezelle zugesetzt. Eine Vorrichtung, bei der die von dem Patienten kommende Leitung und die Zuführleitung der Dialyselösung zur Dialysezelle verbunden sind, ermöglicht die Durchführung des Verfahrens.</p> |  |  |  |

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|    |                              |    |                                      |    |  |    |                                  |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|----------------------------------|
| AL | Albanien                     | BS | Spanien                              | LS | Lesotho  | SI | Slowenien                        |
| AM | Arlenien                     | FI | Finnland                             | LT | Litauen  | SK | Slowakei                         |
| AT | Österreich                   | FR | Frankreich                           | LU | Luxemburg  | SN | Senegal                          |
| AU | Australien                   | GA | Gaben                                | LV | Leitland   | SZ | Swasiland                        |
| AZ | Aserbaidschan                | GB | Vereinigtes Königreich               | MC | Monaco   | TD | Tschad                           |
| BA | Bosnien-Herzegowina          | GE | Georgien                             | MD | Republik Moldau                                    | TG | Togo                             |
| BB | Barbados                     | GH | Ghana                                | MG | Madagaskar   | TJ | Tadschikistan                    |
| BE | Belgien                      | GN | Guinea                               | MK | Die ehemalige jugoslawische<br>Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan                     |
| BF | Burkina Faso                 | GR | Greecenland                          | ML | Mali   | TR | Türkei                           |
| BG | Bulgarien                    | HU | Ungarn                               | MN | Mongolei   | TT | Trinidad und Tobago              |
| BJ | Benin                        | IE | Irland                               | MR | Mauritanien  | UA | Ukraine                          |
| BR | Brasilien                    | IL | Israel                               | MW | Malawi   | UG | Uganda                           |
| BY | Belarus                      | IS | Island                               | MX | Mexiko   | US | Verenigde Staaten von<br>America |
| CA | Kanada                       | IT | Italien                              | NE | Niger  | UZ | Uzbekistan                       |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan                                | NL | Niederlande  | VN | Vietnam                          |
| CG | Kongo                        | KE | Kenia                                | NO | Norwegen   | VU | Jugoslawien                      |
| CH | Schweiz                      | KG | Kirgisistan                          | NZ | Neuseeland   | ZW | Zimbabwe                         |
| CI | Côte d'Ivoire                | KP | Demokratische Volksrepublik<br>Korea | PL | Polen  |    |                                  |
| CM | Kamerun                      | KR | Republik Korea                       | PT | Portugal   |    |                                  |
| CN | China                        | KZ | Kasachstan                           | RQ | Rumänien   |    |                                  |
| CU | Kuba                         | LC | St. Lucia                            | RU | Russische Föderation                               |    |                                  |
| CZ | Tschechische Republik        | LI | Liechtenstein                        | SD | Sudan  |    |                                  |
| DE | Deutschland                  | LK | Sri Lanka                            | SE | Schweden   |    |                                  |
| DK | Dänemark                     | LR | Liberia                              | SG | Singapur   |    |                                  |
| EE | Estland                      |    |                                      |    |  |    |                                  |

## DIALYSELÖSUNG UND VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR DURCHFUHRUNG EINER DIALYSE-BEHANDLUNG

Die Erfindung betrifft eine neue Dialyselösung zur Verwendung bei der Hämodialfiltrationsbehandlung und bezieht sich insbesondere auf eine calciumfreie, citrathaltige Dialyselösung, die nach Sterilfiltration auch als Substitutionslösung eingesetzt wird, Konzentrate zu deren Herstellung und eine Vorrichtung zu deren Anwendung. Die

5 Erfindung betrifft weiterhin ein neues Verfahren unter Verwendung der Dialyselösung.

Bei der Hämodialysebehandlung stellt die Notwendigkeit der Gerinnungshemmung unverändert ein kritisches Problem dar. Die bisher eingesetzten, gerinnungshemmenden Substanzen, wie unfractioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin oder auch

10 neuerdings synthetisch hergestelltes Hirudin weisen bei ihrer Anwendung grundsätzlich Einflüsse auf die Gerinnungssituation des menschlichen Organismus auf. Die Blutungsgefährdung durch all diese Verfahren ist trotz zahlreicher Anstrengungen bislang noch nicht befriedigend gelöst.

15 Zur lokalen Gerinnungshemmung im extrakorporalen Kreislauf wird gemäß einer Veröffentlichung von Pinnick et al. (New England Journal of Medicine 308 (1983), 258-263) Trinatrium-Citrat eingesetzt. Der Einsatz dieses Verfahrens ist jedoch experimentell, da die technischen Voraussetzungen für einen routinemäßigen Einsatz bisher nicht vorhanden sind. Das Verfahren hat sich zwar dahingehend vorteilhaft erwiesen, daß keine Einflüsse  
20 auf die allgemeine Gerinnungssituation des Patienten auftreten, konnte sich aber aufgrund des Fehlens von entsprechend zubereiteten Lösungen als Routineverfahren nicht etablieren.

25 Die DE-OS 41 14 908.4 beschreibt eine Dialyselösung, deren wesentlicher Vorteil darin liegt, daß dem Blut mittels Diffusion über die Membran des Filters aus einer citrathaltigen Dialyselösung Citrationen zugeführt werden. Nachteilig bei diesem Verfahren ist jedoch, daß die Gerinnungshemmung erst im Dialysefilter selbst einsetzt und der Schlauchabschnitt zwischen der Entnahmenadel des Blutes (sog. "arterielle Nadel") und dem Eintritt in den Filter noch keine Gerinnungshemmung aufweist. Diese Vorgehensweise hat auch den Nachteil, daß zur wirksamen Gerinnungshemmung im extrakorporalen System teilweise  
30 unerwünscht hohe Citratkonzentrationen erforderlich sind.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die vorstehend beschriebenen Nachteile der bisherigen Verfahren zu beheben.

35 Diese Aufgabe wird mit einer Dialyselösung gelöst, die einen reduzierten Gehalt an Hydrogencarbonat aufweist und dem Blut noch vor Eintritt in die Dialyse-Filttereinheit zugesetzt wird.

Gemäß einer Ausführungsform betrifft die Erfindung eine Dialyselösung zur Verwendung bei der Dialysebehandlung mit künstlichen Nieren, welche im wesentlichen calcium- und magnesiumfrei ist und Citrat- sowie Natriumionen enthält, wobei die Menge an Hydrogencarbonat in der Lösung 32 mMol/l nicht überschreitet.

5

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird ein Verfahren zur extrakorporalen Behandlung einer Blutprobe geliefert, bei der der Blutprobe noch vor Erreichen des Dialysefilters die erfindungsgemäße Dialyselösung in physiologisch verträglichen Mengen zugesetzt wird.

10

Gemäß noch einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens, bei dem die zuführenden Leitungen für Blut und Dialyselösung zur Dialysezelle derart verbunden sind, daß die Dialyselösung dem Blut noch vor Erreichen der Dialysezelle zugeführt wird.

15

Die anliegende Figur zeigt eine schematische Darstellung der Arbeitsweise des erfindungsgemäßen Verfahrens. Blut wird über Leitung (1) dem Dialysefilter (2) zugeführt und gelangt nach Behandlung im Filter (4) über Leitung (3) wieder zum Ausgangsort zurück. Der Stromfluß des Blutes wird über eine Pumpenvorrichtung (5) reguliert. Die erfindungsgemäße Dialyselösung (13) gelangt über die zuführende Leitung (6) zu dem Dialysefilter (2) und durch die abgehende Leitung (7) wieder aus dem Filter heraus. Ein Teil der Dialyselösung wird mittels Leitung (8) aus der zuführenden Leitung (6) entnommen und der Leitung (1) vor der Filtereinheit (2) zugesetzt. Die Menge an abgeföhrter Dialyselösung kann durch eine Pumpenvorrichtung (9) reguliert werden. Über Leitung (10) werden dem zum Ausgangspunkt zurückströmenden Blut Ca- und Mg-Ionen zugesetzt, deren Strömungsmenge durch eine Pumpenvorrichtung (12) reguliert werden kann.

Die in der erfindungsgemäßen Lösung befindliche Menge an Citrat beträgt zwischen etwa 30 1 - 15 mMol/l, vorzugsweise zwischen etwa 5 bis 13 mMol/l. Am meisten bevorzugt beträgt die Menge an Citrationen 6 mMol/l.

Die Menge an Natriumionen beträgt im allgemeinen zwischen 130 und 165 mMol/l, wobei eine Menge von 133-145 mMol/l bevorzugt ist. Die Menge an Natriumionen, die sich am 35 geeignetesten erwiesen hat, beträgt 138 mMol/l.

Die in der erfindungsgemäßen Dialyselösung enthaltene Menge an Hydrogencarbonat darf erfindungsgemäß 32 mMol nicht überschreiten, da andernfalls mit einer metabolischen Alkalose zu rechnen ist.

5 Der pH-Wert der einzusetzenden Lösung liegt gewöhnlich im physiologischen Bereich, wobei sich ein schwach saurer Bereich im Bereich von 4,8-7,5 als zweckmäßig erwiesen hat. Bevorzugt ist ein Bereich von 6,5-7,1, am meisten bevorzugt ist ein pH-Wert von 6,8.

Der pH-Wert der Lösungen kann vom Fachmann anhand seines allgemeinen Fachwissens 10 und unter Berücksichtigung der jeweiligen Patientendaten entsprechend eingestellt werden. Zur Einstellung des pH-Wertes hat es sich zweckmäßig erwiesen Trinatriumtricitrat und Zitronensäure entsprechend zu kombinieren, so daß beispielsweise bei einer Konzentration von 5 mMol/l Trinatriumcitrat 1 mMol/l Zitronensäure hinzugefügt wird.

15 Die Osmolarität der eingesetzten Verdünnung ist nicht besonders beschränkt, mit der Maßgabe, daß sie physiologisch verträglich ist. Die Osmolarität liegt vorzugsweise im Bereich von ca. 260 mOsm/l - 330 mOsm/l, und kann vom behandelnden Arzt gegebenenfalls auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten abgestimmt werden. Die bevorzugte Osmolarität liegt zwischen 280 - 300 mOsm/l. Die Osmolarität wird bevorzugt durch Glucose 20 eingestellt, wobei jedoch auch andere im Stand der Technik bekannte Mittel, wie beispielsweise Aminosäuren, verwendet werden können. Glucose ist besonders geeignet, da sie gut metabolisch abbaubar und zudem kostengünstig ist. Darüber hinaus kann der Effekt auf den jeweiligen Patienten einfach durch Blutzuckermessungen bestimmt werden.

25 Die erfindungsgemäße Dialyselösung kann zudem als Konzentrat vorliegen, um beispielsweise den Transport zu erleichtern und kann bei Bedarf direkt am Gerät mit einer entsprechenden Lösung verdünnt werden.

Dabei kann durch die jeweils gewählte Verdünnung die für den jeweilig zu behandelnden 30 Patienten gewünschte Konzentration, der pH-Wert, sowie die jeweilige Osmolarität der Einsatzlösung direkt an der Vorrichtung eingestellt werden.

35 Es hat sich nun gezeigt, daß der Gerinnungsneigung des Blutes durch Hämkonzentration im Filter und durch die große Oberfläche des Filters einerseits durch das Aufschwemmen des Blutes vor Erreichen der Filtereinheit und gleichzeitig durch Zufuhr von steigenden Citratmengen im Filter erfolgreich begegnet werden kann. Zusätzlich zeigt sich, daß ein verstärkter konvektiver Stofftransport im Filter stattfindet, was überraschenderweise, im

Vergleich zur herkömmlichen Hämodialyse, eine verbesserte Reinigungswirkung für größere Moleküle ergibt.

Dabei sind auch geringere Citratmengen verwendbar. Dies ist insbesondere bei Patienten 5 von Vorteil, bei denen aufgrund einer Lebererkrankung der Citrat-Stoffwechsel gestört ist, so daß deren Verstoffwechselkapazität von Citrat durch Wahl äußerst geringer Citratmengen in der Dialyselösung nicht überschritten werden muß.

Die geringen Citratmengen führen auch dazu, daß der bei einem Dialysepatienten bereits 10 gestörte Säure-Base-Haushalt nicht weiter nachteilig beeinflußt wird. Durch die Kombination von Citrat mit den angegebenen geringen Mengen an Hydrogencarbonat wird vielmehr eine vorteilhafte Abpufferung des gestörten Säure-Base-Gleichgewichts des Blutes eines Dialysepatienten bewirkt.

15 Durch die erfindungsgemäße Lösung ist es darüber hinaus auch möglich geworden, in der Dialyselösung vollständig auf die Verwendung von Acetat zu verzichten, das bei der Hydrogencarbonat-Dialyse in einer Konzentration von 3 mMol/l eingesetzt werden mußte. Die Essigsäure kann in dem erfindungsgemäßen Verfahren durch Citronensäure ersetzt werden, die in den Kreislauf des Patienten ohne die mit Acetat einhergehenden Probleme 20 der nachteiligen Auswirkung auf die Kreislaufstabilität des Patienten aufgenommen wird.

Als Filter für die Dialyse sind alle im Stand der Technik bekannten Filter einsetzbar und der für den jeweiligen Einsatz zweckmäßigste Filter kann unter Berücksichtigung der jeweiligen Patientendaten gewählt werden.

25 Die Erfindung wird nun im folgenden näher erläutert.

Ein Teil der citrathaltigen, calcium- und magnesiumfreien Lösung mit reduziertem Natriumhydrogencarbonatgehalt wird dem Dialysekreislauf durch eine Pumpe entzogen 30 und gegebenenfalls nach Sterilfiltration dem Blut noch vor Erreichen des Filters zugeführt. Ein bevorzugtes Mischungsverhältnis wird dadurch erzielt, daß der Blutfluß ca. fünfmal höher liegt als der Fluß der zugeführten citrathaltigen Lösung (bei einem Blutfluß von 250 ml/min werden folglich 50 ml/min citrathaltige Lösung ins Blut gepumpt). Zur Durchführung des Verfahrens kann ein im Handel erhältliches Gerät der Firma Fresenius 35 Medical Care (MTS 4008 Mono) mit einigen Modifikationen eingesetzt werden. Die in dem Gerät vorhandenen Pumpen werden durch eine Änderung der Steuerungssoftware so eingesetzt, daß die erfindungsgemäßen Lösungen mittels Pumpen zugeführt werden können.

Nach dem aktuellen Stand der Dialysetechnik handelt es sich definitionsgemäß um eine Hämodiafiltration mit On-line-Herstellung einer sterilen, calcium- und magnesiumfreien, citrathaltigen Dialyselösung, die als Substitutionslösung in Prädilutionstechnik eingesetzt

5 wird. Wegen der calcium- und magnesiumfreien Dialyselösung muß zur Erzielung einer ausgeglichenen Salzbilanz über eine Pumpe ein Calcium- und Magnesiumchlorid-Gemisch unmittelbar über die zum Patienten zurückführende Anschlußnadel gegeben werden. Eine grundsätzliche Beschreibung des Verfahrens findet sich in der DE-OS 41 14 908, die hiermit unter Bezugnahme mit aufgenommen wird.

10 In der erfundungsgemäßen Dialyselösung liegt das Verhältnis der Citrationskonzentration und der Natriumionenkonzentration vorzugsweise zwischen 1 : 160 und 1 : 9 (≈ 15 : 130).

15 Üblicherweise wird den Dialysezentren nicht die Dialyselösung angeliefert, sondern Konzentrate, die für die Anwendung am Patienten in der Dialysemaschine mit Umkehrosmosewasser verdünnt werden. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden 2 Konzentrate eingesetzt, wobei das eine als sogenanntes Grundkonzentrat das Kation Natrium und die beiden Anionen Hydrogencarbonat und dreiwertiges Citrat als

20 lösliche Salze enthalten. Das Ionenkonzentrationsverhältnis zwischen Citrat und Natrium liegt hierbei wie vorstehend aufgeführt. Das zweite Konzentrat (Individualkonzentrat) enthält neben Natriumchlorid gegebenenfalls Kaliumchlorid in einer variablen Menge, sowie 1 mMol/l Zitronensäure und gegebenenfalls 2 g/l Glucosemonohydrat, um die Osmolarität anzuheben.

25 Das Grundkonzentrat enthält die wesentlichen Komponenten der erfundungsgemäßen Lösung und das Individualkonzentrat ermöglicht die Anpassung an unterschiedliche Einsatzbedingungen bei erhöhten/erniedrigten Kaliumwerten des jeweiligen Patienten.

30 Ein beispielhaft aufgeführtes Grundkonzentrat bzw. Individualkonzentrat enthält die folgenden Bestandteile:

Grundkonzentrat:

|    |  |          |
|----|--|----------|
| 35 | Natriumhydrogencarbonat                | 28,04 g, |
|    | Tri-Natriumcitrat x 2 H <sub>2</sub> O | 23,16 g  |
|    | Natriumchlorid                         | 74,51 g  |
|    | Wasser                                 | 956 ml.  |

## Individualkonzentrat:

|   |                                    |                |
|---|------------------------------------|----------------|
|   | Natriumchlorid                     | 131,49 g       |
|   | Kaliumchlorid                      | 22,37 g        |
|   | Citronensäure Monohydrat           | 23,64 g        |
| 5 | Glucose Monohydrat                 | 330,0 g        |
|   | Aqua ad inj.                       | 708 ml         |
|   | pH-Wert der Verdünnung (1+149)     | 3,35           |
|   | Osmolarität der Verdünnung (1+149) | 45,85 mOsmol/l |

10

Bei Einsatz einer calcium- und magnesiumfreien Dialyselösung ist eine Konzentration von 4 mMol/l Citrat im Blut im allgemeinen ausreichend, um eine effektive Gerinnungshemmung zu erzielen. Aus diesem Grund werden dem endgültigen Dialysebad, 6 mMol des Anions Citrat zugesetzt, wobei 5 mMol/l aus Trinatrium-Citrat herrühren (Grundkonzentrat) und 1 mMol/l aus Citronensäure (Individualkonzentrat). Die Citronensäure ersetzt die typischerweise bei der Bicarbonatdialyse hinzugefügte Essigsäure.

Das Grundkonzentrat für die Citratdialyse, das Natriumhydrogencarbonat und Trinatrium-Citrat enthält, wird für die Anwendung in der Maschine verdünnt, vorzugsweise im Verhältnis 1:15. Das zweite beschriebene glucose- und zitronensäurehaltige Individualkonzentrat wird für die Anwendung im Verhältnis 1:150 verdünnt. Diese Verdünnung geschieht in der Maschine, anschließend werden die verdünnten Konzentrate zusammengeführt und stellen die in Anspruch 1 dargestellte Dialyselösung dar.

25 Die Wirkungsweise des erfindungsgemäßen Verfahrens wird nun unter Bezugnahme auf die Zeichnung näher erläutert.

Die aus Grund- und Individualkonzentrat hergestellte Dialyselösung (13) wird mit einer Fließgeschwindigkeit von 500 ml/min im Gegenstrom zum Blut in den Dialysefilter gepumpt. Vor Erreichen des Dialysefilters werden aus der Dialyselösung (13) mittels einer weiteren Pumpe (9) typischerweise 40 bis 50 ml/min abgezweigt, die nach einer Sterilfiltration über einen weiteren Filter (nicht gezeigt) dem sogenannten arteriellen Blutschlauch zugeführt werden. Der Blutfluß beträgt typischerweise 200 bis 250 ml/min, so daß bei der vorgegebenen Einstellung im Verhältnis von ca. 5:1 eine Citratkonzentration von 1,2 mMol/l im in die Filtereinheit einströmenden Blut erreicht wird. Im weiteren Verlauf steigt der Citratgehalt des Blutes durch Diffusion aus der citrathaltigen Dialyselösung auf ca. 4 mMol/l an, mit der das Blut letztlich den Filter verläßt. Durch diese Konzentration und fehlendes Calcium und Magnesium im Dialysebad wird im Filter

und den dahinterliegenden Schlauchabschnitten eine Blutgerinnung vollständig verhindert. Zum Ausgleich des Calcium- und Magnesiumverlustes im Dialysefilter wird eine Calcium-/Magnesiumlösung im Bypass über die liegende venöse Nadel zugegeben. Die Strömungsgeschwindigkeit für diese Lösung liegt bei etwa 100 ml/Std und wird durch die Pumpe 5 (12) bewirkt. Durch die Calciumzugabe ins venöse Blut wird die Gerinnung unmittelbar wieder normalisiert.

Durch eine programmtechnische Steuerung kann erreicht werden, daß nur alle Pumpen gleichzeitig arbeiten können, d.h. bei laufender Blutpumpe muß sowohl fertiggemischtes 10 Dialysat bereitgestellt als auch Substitutionslösung in den Blutschlauch gepumpt werden. Zudem ist es möglich, daß gleichzeitig Calcium-/Magnesiumchlorid-Lösung in die venöse Nadel gefördert wird. Bei Stillstand einer Pumpe müssen auch die übrigen Pumpen inaktiviert werden. Das Verhältnis von Blutfluß zu Substitutionslösungsfluß ist typischerweise auf einen vorbestimmten Wert, vorzugsweise 5 : 1, fix eingestellt, und die Flüssigkeitsbilanzierung wird durch das vorhandene Bilanzkammersystem der Maschine automatisch erreicht. Bei einer typischen Behandlungsdauer von 4 bis 5 Stunden müssen noch zusätzliche 400 bis 500 ml Ultrafiltration wegen der Calcium- und Magnesiumchloridzufuhr 15 berücksichtigt werden.

Patentansprüche

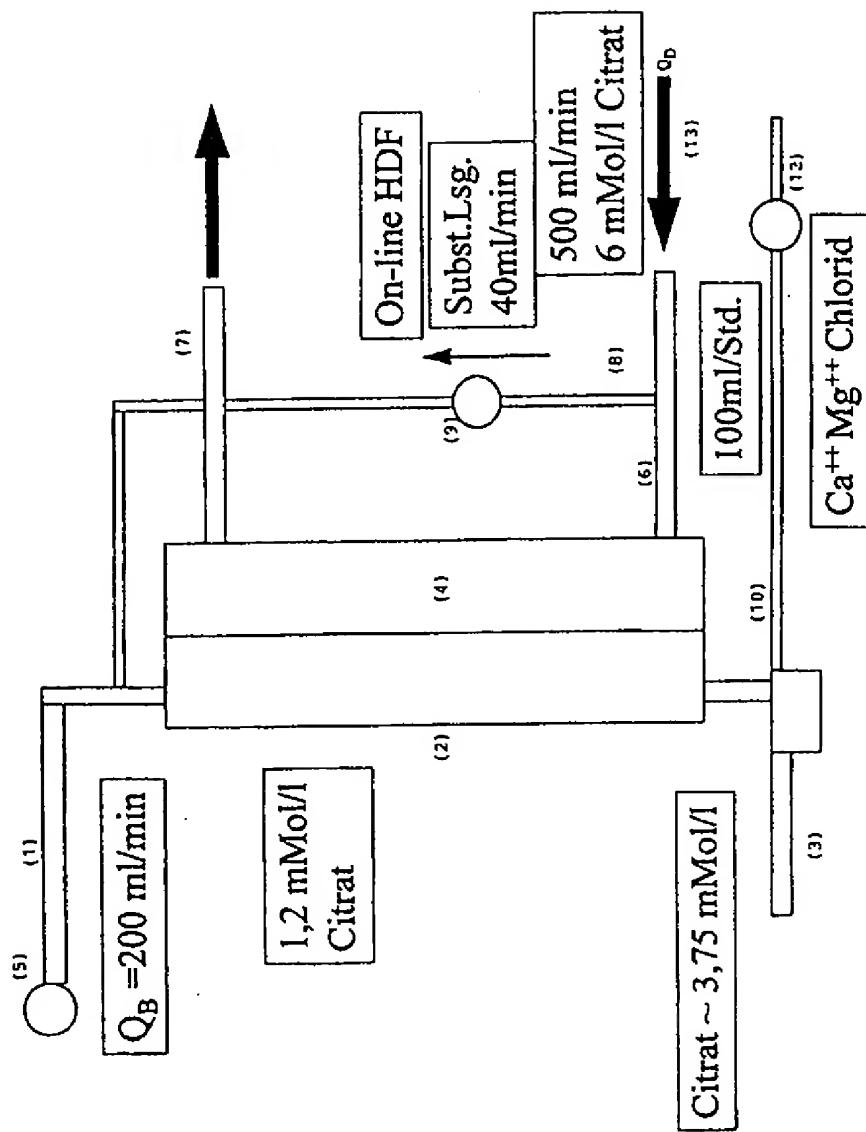
1. Dialyselösung zur Dialysebehandlung mit künstlichen Nieren, welche im wesentlichen Calcium- und Magnesiumfrei ist und zwischen etwa 1 - 15 mMol/l Citrat sowie 130 - 165 mMol/l Natriumionen enthält, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an Hydrogencarbonat 0 - 32 mMol/l beträgt.
2. Dialyselösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Dialyselösung höchstens maximal etwa 0,2 mMol/l Calcium enthält.
3. Dialyselösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Dialyselösung etwa 6 mMol/l Citrat enthält.
4. Dialyselösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an Hydrogencarbonationen 20 mMol/l beträgt.
5. Konzentrat zur Herstellung einer Dialyselösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis des Citrat-Anteils zum Natriumanteil zwischen etwa 1 : 160 und 1 : 9 beträgt.
6. Verfahren zur extrakorporalen Reinigung von Blut, dadurch gekennzeichnet, daß eine Dialyselösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche dem Blut noch vor Erreichen der Dialysemembran zugesetzt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge der dem Blut zugeführten Dialyselösung 20-100 ml Dialyselösung/200 ml Blut/min beträgt.
8. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge der dem Blut zugeführten Dialyselösung 40 ml Dialyselösung/200 ml Blut/min beträgt.
9. Vorrichtung zur Dialysebehandlung mit künstlichen Nieren mit einer Dialysezelle, einer Förderpumpe für das Patientenblut und mit einer Förderpumpe für die Dialyselösung, zuführenden Leitungen für Blut und Dialyselösung zur Dialysezelle und abführenden Leitungen für Blut und Dialyselösung von der Dialyselösung, dadurch gekennzeichnet, daß die zuführenden Leitungen für Blut und Dialyselösung zur Dialysezelle derart verbunden sind, daß die Dialyselösung dem Blut noch vor Erreichen der Dialysezelle zugeführt wird.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß an der Leitung zur Blutrückführung nach der Dialysezelle eine Dosierpumpe angeordnet ist, die dem Patientenblut aus einem Vorratsbehälter Ca- und Mg-Ionen zuführt.

5

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß die zuführenden oder abführenden Leitungen der Dialysezelle Förder- oder Dosierpumpen aufweisen, die so miteinander verbunden sind, daß sie nur gleichzeitig arbeiten können.

10 12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, die zusätzliche einen Stillstands-  
alarmgeber enthält.



ERSATZBLATT (REGEL 26)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 97/07319

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC<sup>6</sup> A 61 M 1/16, A 61 M 1/14  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC<sup>6</sup> A 61 M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category <sup>a</sup> | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------------------|--|-----------------------|
| X                     | US 5366630 A (CHEVALETT, J.) 22 November 1994 (22.11.94), figure 1, column 3, lines 36-56, column 7, lines 10-13, claims 1,3,6,11. | 9                     |
| Y                     | DE 4114908 A1 (SODEMANN, K.) 12 November 1992 (12.11.92), the whole document, in particular claims 8-10 (cited in the description) | 10-12                 |
| Y                     | WO 91/06326 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 16 May 1991 (16.05.91), figure 1b, page 6, line 27 - page 7, line 21. | 1-3,5,9               |
| A                     | US 4500309 A (DIEDERICH, D. et al.) 19 February 1985 (19.02.85), the whole document, in particular figure, abstract.               | 9,10                  |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- <sup>a</sup> Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 April 1998 (20.04.98)

Date of mailing of the international search report

19 May 1998 (19.05.98)

Name and mailing address of the ISA/  
EUROPEAN PATENT OFFICE

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. des Amtsschreibens  
PCT/EP 97/07319

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b>   |  |   |
| A 61 M 1/16, A 61 M 1/14   |  |   |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC 6  |  |   |
| <b>II. RECHERCHERICHT: GRIBET</b>  |  |   |
| Recherchierte Mindestpräzisierung (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)  |  |   |
| A 61 M   |  |   |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestpräzisierung gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen  |  |   |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)  |  |   |
| <b>C. ALS WESENTLICH ANGEBEHENDE UNTERLÄGEN</b>  |  |   |
| Kategorie*   | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Bez. Anspruch Nr.                                   |
| X  | US 5366630 A<br>(CHEVEALET, J.) 22. November<br>1994 (22.11.94),<br>Fig. 1, Spalte 3, Zeilen<br>36-56, Spalte 7, Zeilen<br>10-13, Patentansprüche 1,3,<br>6.11.  | 9   |
| Y  | ---  | 10-12   |
| Y  | DE 4114908 A1<br>(SODEMANN, K.) 12. November<br>1992 (12.11.92),<br>ganzes Dokument, insbesondere<br>Patentansprüche 8-10<br>(in der Beschreibung ge-<br>nannt). | 10-12   |
| A  | ---  | 1-3, 5,<br>9  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu<br>ersuchen  |  | <input type="checkbox"/> Sicht Anhang Patentfamilie |
| <p>* Besondere Kategorien von angezeigten Veröffentlichungen :</p> <p>'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definieren, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>'I' Veröffentlichung, die genutzt ist, einen Prioritätsanspruch zweckmäßig er-<br/>scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie aufgeführt)</p> <p>'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aktion oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> |  |   |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  |  | Abtendedatum des internationalen Recherchenberichts |
| 20 April 1998  |  | 19.05.98  |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchebehörde<br>Europäisches Patentamt, P.O. 5818 Patentamt 2<br>NL - 2280 (IV) Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Te. 31 651 epo nl,<br>Fax (+31-70) 340-3016   |  | Bevollmächtigter Bediensteter                       |
|  |  | LUDWIG e.h.   |

| III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsatzung von Blatt 2) |  | Beir. Anspruch Nr. |
|--|--|--------------------|
| Art *  | Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile  |                    |
| A  | WO 91/06326 A1<br>(THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA)<br>16. Mai 1991 (16.05.91),<br>Fig. 1b, Seite 6, Zeile 27 -<br>Seite 7, Zeile 21.<br>--- | 9,10               |
| A  | US 4500309 A<br>(DIEDERICH, D. et al.)<br>19. Februar 1985 (19.02.85),<br>ganzes Dokument, insbesondere<br>Fig., Zusammenfassung.<br>----                | 9,10               |

**ANHANG**

zum internationalen Recherchenbericht über die Internationale Patentanmeldung Nr.

**ANNEX**

to the International Search Report to the International Patent Application No.

**ANEXE**

au rapport de recherche international relatif à la demande de brevet International n°

PCT/EP 97/07319 SAE 185984

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Diese Angaben dienen nur zur Orientierung und erfolgen ohne Gewähr.

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Office is in no way liable for these particulars which are given merely for the purpose of information.

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents de brevets cités dans le rapport de recherche International visé ci-dessus. Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office.

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument<br>Patent document cited<br>In search report<br>Document de brevet cité<br>dans le rapport de recherche | Datum der Veröffentlichung<br>Publication date<br>Date de publication | Mitglied(er) der Patentfamilie<br>Patent family member(s)<br>Membre(s) de la famille de brevets  | Datum der Veröffentlichung<br>Publication date<br>Date de publication  |
|---|---|--|--|
| US A 5366630  | 22-11-94  | AT E 124273<br>CA AA 2674498<br>DE CO 69203178<br>DE T2 69203178<br>ES A1 5526298<br>ESP B1 5526298<br>ESR T3 2692399<br>FRR A1 2680318<br>JP A2 5192399 | 15-07-93<br>15-02-93<br>02-08-93<br>25-01-93<br>15-02-93<br>20-06-93<br>01-11-93<br>15-02-93<br>31-01-94<br>03-08-93 |
| DE A1 4114908   | 12-11-92  | keine - none - rien  |  |
| WO A1 9106326   | 16-05-91  | US A 5032615   | 16-07-91   |
| US A 4500309  | 19-02-85  | keine - none - rien  |  |